

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



“DETERMINACIÓN DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (APE) EN MUJERES CON CÁNCER COLORRECTAL, ENDOMETRIO Y PULMÓN”

Por

DRA. MARÍA ELENA GARCÍA GUTIÉRREZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

DICIEMBRE, 2019

**“EXPRESIÓN DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (APE) EN
MUJERES CON CÁNCER COLORRECTAL, ENDOMETRIO Y PULMÓN”**

Aprobación de la tesis:

Dr. C. Miguel Ángel Elizondo Riojas
Director de tesis

Dr. C. Diana Cristina Pérez Ihave
Co-director de tesis


Dr. José Luis González Vela
Coordinador de Enseñanza
Servicio de Oncología

Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe del Servicio de Oncología

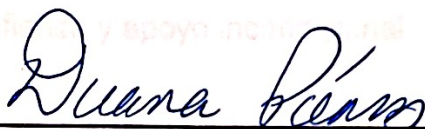
Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

"EXPRESIÓN DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (APE) EN MUJERES CON CÁNCER COLORECTAL, ENDOMETRIO Y PULMÓN"

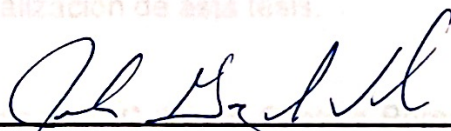
Aprobación de la tesis:



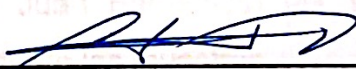
Dr. C. Miguel Angel Elizondo Riojas
Director de tesis



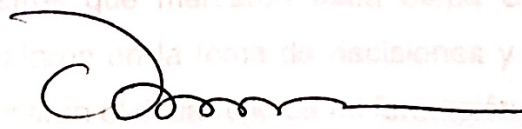
Dr. C. Diana Cristina Pérez Ibave
Co-director de tesis



Dr. José Luis González Vela
Coordinador de Enseñanza
Servicio de Oncología



Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe del Servicio de Oncología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Hospital Universitario, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, por haber sido mi segunda casa en los últimos 14 años de mi vida, por todo lo que he aprendido, por toda la experiencia que he adquirido en las paredes de este hospital-escuela.

Agradezco a cada una de las pacientes que voluntariamente decidió participar en este estudio.

Al Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez por haber permitido el desarrollo de este proyecto, por su confianza y apoyo incondicional.

A mi director de tesis Dr. C. Miguel Ángel Elizondo Riojas por haber compartido conmigo sus conocimientos, por su confianza, apoyo y dedicación, logrando guiar mis pasos en la realización de esta tesis.

A mi co-directora de tesis Dra. C. Diana Cristina Pérez Ibave, por ser siempre un apoyo en la realización de este proyecto.

Al equipo del LIBAC (M en C Frecia Rodríguez, Dra. C. Lourdes Garza, Q.B.P. Ingrid Carranza, LBG Juan Barrientos) por su dedicación y cuidado en el análisis y procesamiento de las muestras.

A todos aquellos maestros que marcaron cada etapa en el camino de mi residencia. Que me ayudaron en la toma de decisiones y que a través de su tiempo compartido impulsaron el desarrollo de mi formación profesional.

Finalmente le agradezco a Dios por haberme permitido vivir hasta este día, haberme guiado a lo largo de mi vida, por ser mi apoyo, mi luz y mi camino. Por haberme dado la fortaleza para seguir adelante en aquellos momentos de

debilidad y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

DEDICATORIA

Agradezco a mi mama María Elena Gutiérrez Rincón por el apoyo incondicional que depositó en mí para cumplir todos mis objetivos, por su motivación constante, por haber soportado mis noches de desvelos, por tolerar mi ausencia en reuniones familiares y por haber estado siempre cuando más la he necesitado. Le doy las gracias por haberme impulsado desde niña para seguir mis sueños, confiar en mí misma y cumplir mis objetivos.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo 1. RESUMEN	1
Capítulo 2. INTRODUCCIÓN	2
1.1 Epidemiología del cáncer	2
1.2 Etiología del cáncer	7
1.3 Antígeno Prostático Específico (APE)	9
1.3.1 Evidencia de cáncer colorrectal y APE	10
1.3.2 Evidencia de cancer de pulmón y APE	11
1.3.3 Evidencia de cancer de endometrio y APE	12
Capítulo 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
Capítulo 4. JUSTIFICACIÓN	14
Capítulo 5. HIPÓTESIS	15
Capítulo 6. OBJETIVOS	16
6.1 Objetivo general	16
6.2. Objetivos específicos	16
Capítulo 7. MATERIAL Y MÉTODOS	17
7.1 Población de Estudio	17
7.2 Criterios de Inclusión	17
7.3 Tamaño de Muestra	18
7.4 Variables a estudiar	18
7.5 Estrategia general	19
7.6 Ensayo por inmunoabsorción ligado a (ELISA) tipo “sándwich” para determinación de APE Total.	20
7.7 Ensayo por inmunoabsorción ligado a (ELISA) tipo “sándwich” para determinación de APE libre	21
7.8 Confidencialidad	22
7.9 Plan de Análisis Estadístico	23
Capítulo 8. RESULTADOS	24
8.1 Resultados de pacientes con cáncer de endometrio	24
8.2 Resultados de pacientes con cáncer colorrectal	26
8.3 Resultados de pacientes con cáncer de pulmón	28
Capítulo 9. DISCUSIÓN	31

Capítulo 10. CONCLUSIONES.....	33
Capítulo 11. ANEXOS	34
11.1 Aprobación por el Comité de Ética -----	34
11.2 Carta de Consentimiento Informado -----	35
Capítulo 12. BIBLIOGRAFÍA	43
Capítulo 13. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Número de nuevos casos y muertes de 36 cánceres y todos los cánceres combinados en el 2018 (Tomado de F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," <i>CA. Cancer J. Clin.</i> , vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018).....	3
Tabla 2. Niveles de APE libre y total en mujeres con cáncer colorrectal y mujeres sanas. (Tomado de N. Duraker, D. Can, and M. Pariltı, "Measurement of serum total and free prostate-specific antigen in women with colorectal carcinoma," <i>Br. J. Cancer</i> , vol. 86, pp. 203–206, 2002.)	11
Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión.....	18
Tabla 4. Características clínicas de las pacientes con cáncer de endometrio y de los controles.....	24
Tabla 5. Características patológicas de las pacientes con cáncer de endometrio.	25
Tabla 6. Resultados de APE libre, APE total en pacientes con cáncer de endometrio comparado con mujeres sanas.....	26
Tabla 7. Características clínicas de las pacientes con cáncer colorrectal y de los controles.	26
Tabla 8. Características patológicas de las pacientes con cáncer colorrectal. .	27
Tabla 9. Resultados de APE libre, APE total en pacientes con cáncer colorrectal comparado con mujeres sanas.....	28
Tabla 10. Características clínicas de las pacientes con cáncer de pulmón y de los controles.....	28
Tabla 11. Características patológicas de las pacientes con cáncer colorrectal.	29
Tabla 12. Resultados de APE libre, APE total en pacientes con cáncer colorrectal comparado con mujeres sanas.	30

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia mundial de cáncer en hombres. (Tomado de F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," <i>CA. Cancer J. Clin.</i> , vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018).....	4
Figura 2. Incidencia mundial de cáncer en mujeres. (Tomado de F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," <i>CA. Cancer J. Clin.</i> , vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018.).....	5
Figura 3. Número de nuevos casos en el 2018 en México.(Tomado de I. Country-specific and M. Country-specific, "The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved," vol. 283, pp. 2018–2019, 2019.)	6
Figura 4. Número de nuevos casos en 2018, en hombres en México. (Tomado de I. Country-specific and M. Country-specific, "The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved," vol. 283, pp. 2018–2019, 2019.)	6
Figura 5. Número de nuevos casos en 2018, en mujeres en México. (Tomado de I. Country-specific and M. Country-specific, "The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved," vol. 283, pp. 2018–2019, 2019.)	7
Figura 6. Transformación de célula normal a maligna. (Tomado de F. Cavallo, C. De Giovanni, P. Nanni, G. Forni, and P. L. Lollini, "2011: The immune hallmarks of cancer," <i>Cancer Immunol. Immunother.</i> , vol. 60, no. 3, pp. 319–326, 2011).....	8
Figura 7 "Hallmarks" del cáncer. (Tomado de Y. A. Fouad and C. Aanei, "Revisiting the hallmarks of cancer," <i>Am. J. Cancer Res.</i> , vol. 7, no. 5, pp. 1016–1036, 2017.).....	8
Figura 8. Formas séricas del APE. (Tomado de D. C. Pérez-Ibave, C. H. Burciaga-Flores, and M. Á. Elizondo-Riojas, "Prostate-specific antigen (PSA) as a possible biomarker in non-prostatic cancer: A review," <i>Cancer Epidemiol.</i> , vol. 54, no. March, pp. 48–55, 2018.).....	10
Figura 9.Estrategia General 1) Reclutamiento de Casos y Controles, 2) Entrevista, 3) Toma de muestra sanguínea y separación en suero y plasma, 4) Cuantificación del APE-T y APE-L,5) Análisis estadístico	20
Figura 10. Curva estandar para APE total.....	21
Figura 11. Curva estándar de concentración del APE libre.....	22

LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

ACOs: Anticonceptivos orales

ALK: Quinasa de linfoma Anaplásico

APE: Antígeno Prostático Específico

CUCC: Centro Universitario Contra el Cáncer

EC: Etapa Clínica

EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico

ELISA: Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas

FDA: Food and Drug Administration

G1: Grado 1

G2: Grado 2

G3: Grado 3

PD-L1: Ligando 1 de muerte programada

ng/ml: nanogramos/ml

pg/ml: picogramos/ml

RT-PCR: Transcripción Reversa de Reacción en Cadena de la Polimerasa

TRH: Terapia de Reemplazo Hormonal

Capítulo 1. RESUMEN

Introducción: El Antígeno prostático específico (APE) fue el primer biomarcador aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), se pensaba que era específico de la próstata, pero en la actualidad se sabe que es producido por otros tejidos y tumores.

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio es cuantificar el APE en mujeres con cáncer colorrectal, endometrio y pulmón, y comparar las concentraciones con mujeres sanas.

Metodología: Se cuantificaron los niveles de APE libre y total por duplicado en mujeres con cáncer colorrectal, endometrio y pulmón, y en mujeres sanas mediante la técnica ELISA de tercera generación. Se realizó una comparación entre las mujeres con cáncer y las mujeres sanas.

Resultados: Se reclutaron un total de 21 pacientes con cáncer, colorrectal (6 pacientes), endometrio (9 pacientes) y pulmón (6 pacientes). De las 9 pacientes con cáncer de endometrio, una paciente (11%) presentó niveles detectables de APE total, encontrándose a una concentración de 9 pg/ml. Al realizar la comparación versus los controles sanos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$). De las 6 pacientes con cáncer colorrectal, también se identificó una paciente (17%) presentó niveles detectables de APE total, encontrándose una concentración de 41.8 pg/ml. Al realizar la comparación versus los controles sanos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.000$).

Al realizar las mediciones de APE libre y total, ninguna paciente sana presentó positividad.

Conclusiones: Se logró identificar APE en dos mujeres con cáncer, una de cáncer colorrectal y otra con cáncer de endometrio.

Capítulo 2. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología del cáncer

El cáncer es un problema de salud pública responsable de la muerte de 9.6 millones de personas y un estimado de 18.1 millones de casos en el mundo en el 2018 [1].

Tomando en cuenta la incidencia combinada de cáncer en hombres y mujeres, en el mundo, los 5 tumores más frecuentemente diagnosticados en el 2018 fueron: cáncer de pulmón representando 2,093,876 nuevos casos (11.6%), cáncer de mama con 2,088,849 casos (11.6%), cáncer de próstata 1,276,106 casos (7.1%), cáncer colorrectal con 1,096,601 casos (6.1%) y cáncer de piel no melanoma 1,042,056 casos (5.8%) (**Tabla 1**) [1]. En este mismo análisis combinado de incidencia pero considerando los tumores de nuestro estudio, cáncer de pulmón representa el primer lugar, cáncer de colon el cuarto lugar, cáncer de recto el octavo lugar y cáncer de endometrio el lugar 17 de incidencia, con 382,069 casos (2.1%) [1].

En el mundo los cinco tumores más frecuentemente diagnosticados en hombres fueron: cáncer pulmón (40.4 por 100,000 hombres), cáncer de próstata (37.5 por 100,000 hombres), cáncer colorrectal (30.3 por 100,000 hombres), cáncer gástrico (12.8 por 100,000 hombres) y cáncer hepático (16.5 por 100,000 hombres) (**Figura 1**) [1].

Tabla 1. Número de nuevos casos y muertes de 36 cánceres y todos los cánceres combinados en el 2018 (Tomado de F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," CA. Cancer J. Clin., vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018).

CANCER SITE	NO. OF NEW CASES (% OF ALL SITES)	NO. OF DEATHS (% OF ALL SITES)
Lung	2,093,876 (11.6)	1,761,007 (18.4)
Breast	2,088,849 (11.6)	626,679 (6.6)
Prostate	1,276,106 (7.1)	358,989 (3.8)
Colon	1,096,601 (6.1)	551,269 (5.8)
Nonmelanoma of skin	1,042,056 (5.8)	65,155 (0.7)
Stomach	1,033,701 (5.7)	782,685 (8.2)
Liver	841,080 (4.7)	781,631 (8.2)
Rectum	704,376 (3.9)	310,394 (3.2)
Esophagus	572,034 (3.2)	508,585 (5.3)
Cervix uteri	569,847 (3.2)	311,365 (3.3)
Thyroid	567,233 (3.1)	41,071 (0.4)
Bladder	549,393 (3.0)	199,922 (2.1)
Non-Hodgkin lymphoma	509,590 (2.8)	248,724 (2.6)
Pancreas	458,918 (2.5)	432,242 (4.5)
Leukemia	437,033 (2.4)	309,006 (3.2)
Kidney	403,262 (2.2)	175,098 (1.8)
Corpus uteri	382,069 (2.1)	89,929 (0.9)
Lip, oral cavity	354,864 (2.0)	177,384 (1.9)
Brain, nervous system	296,851 (1.6)	241,037 (2.5)
Ovary	295,414 (1.6)	184,799 (1.9)
Melanoma of skin	287,723 (1.6)	60,712 (0.6)
Gallbladder	219,420 (1.2)	165,087 (1.7)
Larynx	177,422 (1.0)	94,771 (1.0)
Multiple myeloma	159,985 (0.9)	106,105 (1.1)
Nasopharynx	129,079 (0.7)	72,987 (0.8)
Oropharynx	92,887 (0.5)	51,005 (0.5)
Hypopharynx	80,608 (0.4)	34,984 (0.4)
Hodgkin lymphoma	79,990 (0.4)	26,167 (0.3)
Testis	71,105 (0.4)	9,507 (0.1)
Salivary glands	52,799 (0.3)	22,176 (0.2)
Anus	48,541 (0.3)	19,129 (0.2)
Vulva	44,235 (0.2)	15,222 (0.2)
Kaposi sarcoma	41,799 (0.2)	19,902 (0.2)
Penis	34,475 (0.2)	15,138 (0.2%)
Mesothelioma	30,443 (0.2)	25,576 (0.3)
Vagina	17,600 (0.1)	8,062 (0.1)
All sites excluding skin	17,036,901	9,489,872
All sites	18,078,957	9,555,027

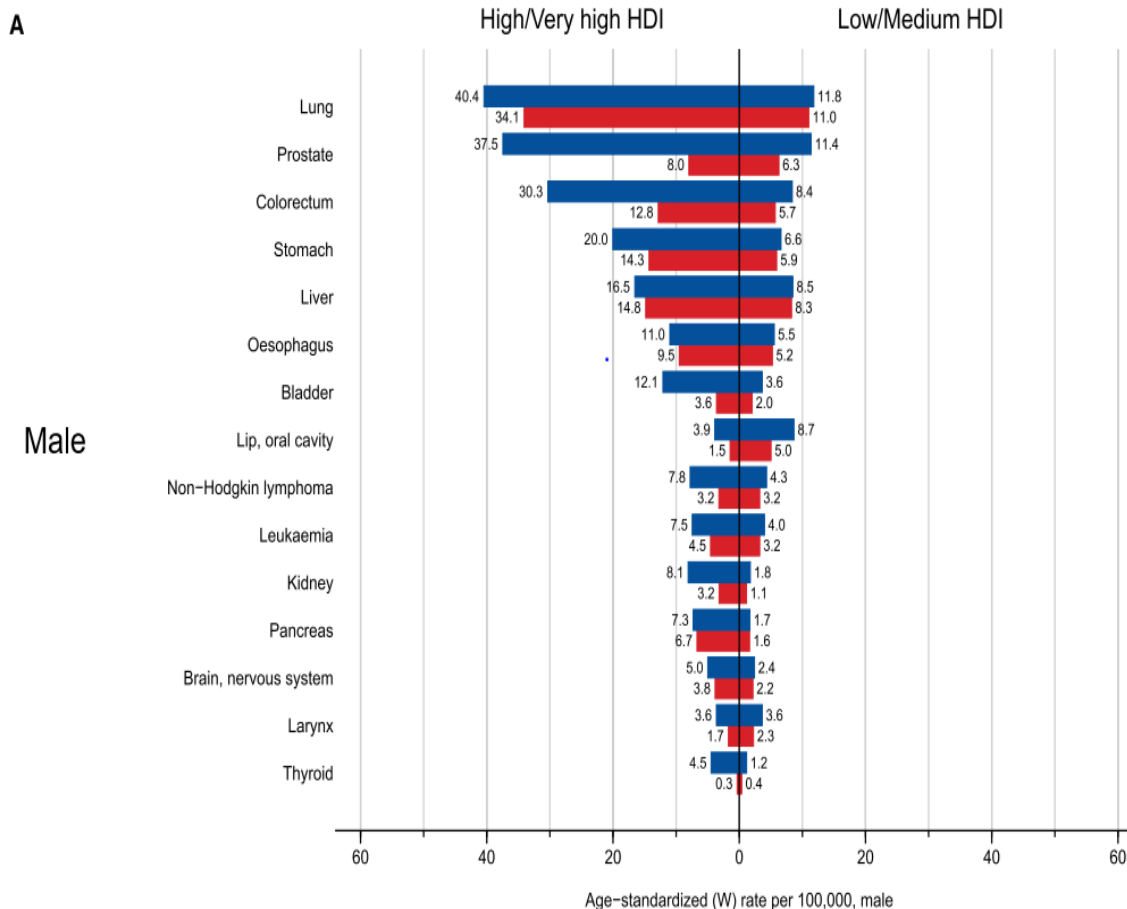


Figura 1. Incidencia mundial de cáncer en hombres. (Tomado de F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, “Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,” CA. Cancer J. Clin., vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018)

En el mundo los cinco tumores más frecuentemente diagnosticados en mujeres son: cáncer de mama (54.4 casos por 100,000 mujeres), cáncer cervicouterino (10.4 por 100,000 mujeres en regiones con índice de desarrollo humano alto/muy alto y 18.2 casos por 100,000 mujeres en regiones con índice de desarrollo humano medio/bajo), cáncer colorrectal (20.9 casos por 100,000 mujeres), cáncer de pulmón (19.1 casos por 100,000 mujeres) y cáncer de tiroides (15.5 casos por 100,000 mujeres) (**Figura 2**) [1].

En México, se diagnosticaron 190,667 casos en el 2018, responsables de 83,476 muertes [2]. Los cinco tumores más frecuentemente diagnosticados fueron: cáncer de mama (14.3%; 27,283 casos), cáncer de próstata (13.1%; 25,049 casos), cáncer colorrectal (7.8%; 14,900 casos), cáncer de tiroides (6.4%; 12,122 casos) y cáncer cervicouterino (4,1%; 7,869 casos) (**Figura 3**) [2].

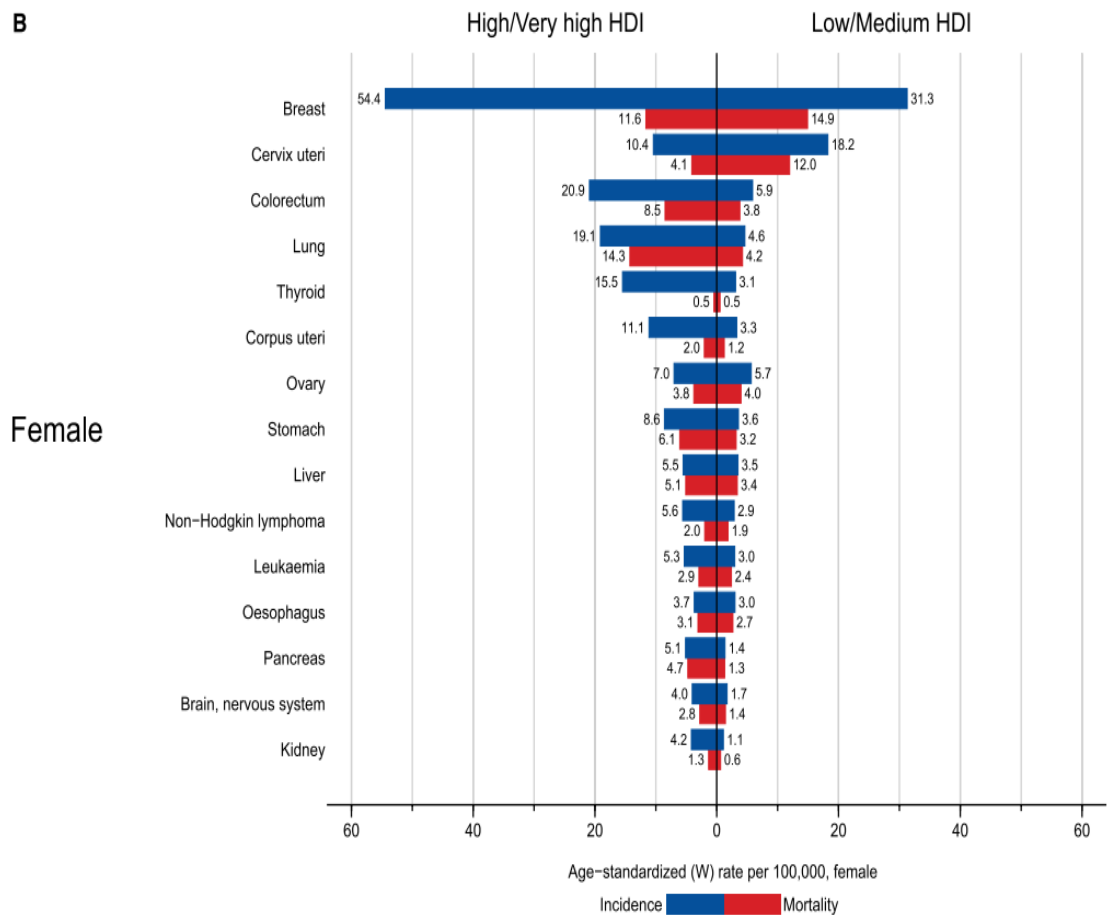


Figura 2. Incidencia mundial de cáncer en mujeres. (Tomado de F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," CA. Cancer J. Clin., vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018.)

En México, se diagnosticaron 85,616 casos de cáncer en hombres, los 5 más frecuentes fueron: cáncer de prostata (25,049 casos; 29.3%), cáncer colorrectal

(7,795 casos; 9.1%), cáncer de testículo (4,603 casos; 5.4%), cáncer de pulmón (4,560 casos; 5.3%) y cáncer gástrico (3,921 casos; 4.6%) (**Figura 4**) [2].

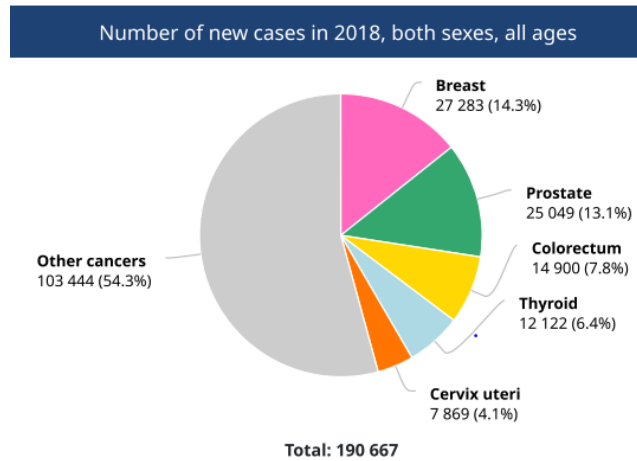


Figura 3. Número de nuevos casos en el 2018 en México.(Tomado de I. Country-specific and M. Country-specific, “The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved,” vol. 283, pp. 2018–2019, 2019.)

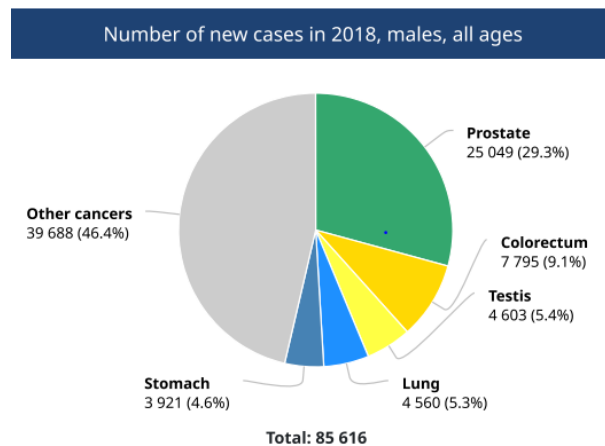


Figura 4. Número de nuevos casos en 2018, en hombres en México. (Tomado de I. Country-specific and M. Country-specific, “The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved,” vol. 283, pp. 2018–2019, 2019.)

En México se diagnosticaron 105,051 nuevos casos en el 2018, los cinco tumores principales fueron: cáncer de mama (27,283 casos; 26%), cáncer de

tiroides (10,188 casos; 9.7%), cáncer de cérvix (7,869 casos; 7.5%), cáncer de endometrio (7,266 casos; 6.9%), y cáncer colorrectal (7,105 casos; 6.8%) (**Figura 5**) [2].

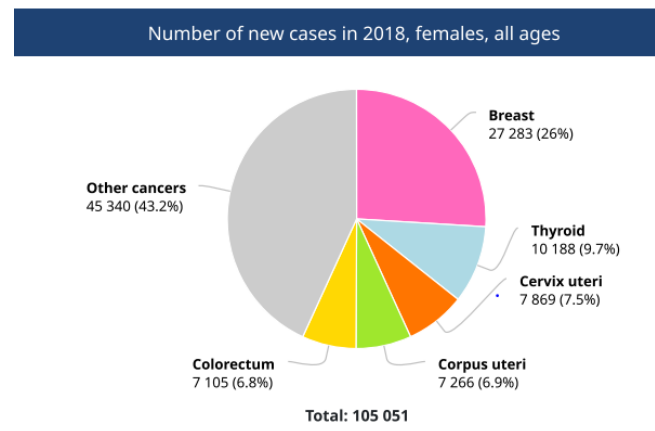


Figura 5. Número de nuevos casos en 2018, en mujeres en México. (Tomado de I. Country-specific and M. Country-specific, “The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved,” vol. 283, pp. 2018–2019, 2019.)

1.2 Etiología del cáncer

El cáncer esta causado por la acumulación de mutaciones en el genoma de las células somáticas [3]. Las células normales sufren un proceso de transformación, la presencia de oncovirus, exposición ambiental y errores de replicación conllevan alteraciones transformativas geneticas y epigeneticas, aberraciones cromosómicas e interacciones heterotipicas alteradas, lo cual hace que la célula se transforme en un célula maligna, la cual evoluciona y permite una selección clonal y adquiere mecanismos de proliferación y resistencia a la apoptosis (**Figura 6**) [3].

Las células malignas desarrollan la capacidades de supervivencia “hallmarks”, los cuales son siete: ventaja proliferativa selectiva, respuesta al estrés alterada,

vascularización, metástasis e invasión, adaptación metabólica, modulación de la respuesta inmune y adaptación al microambiente tumoral (**Figura 7**) [4].

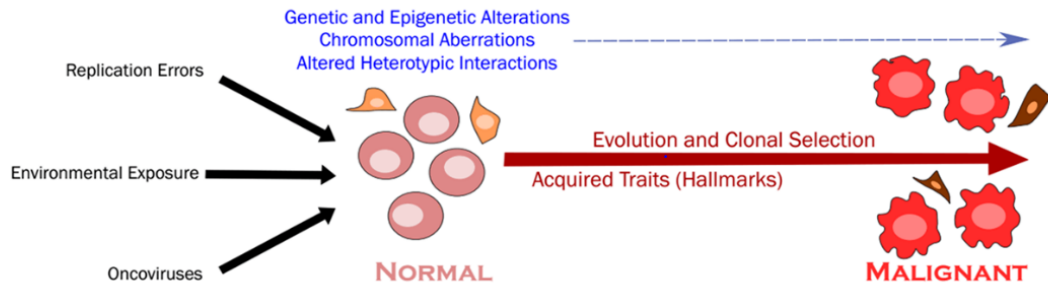


Figura 6. Transformación de célula normal a maligna. (Tomado de F. Cavallo, C. De Giovanni, P. Nanni, G. Forni, and P. L. Lollini, “2011: The immune hallmarks of cancer,” *Cancer Immunol. Immunother.*, vol. 60, no. 3, pp. 319–326, 2011)

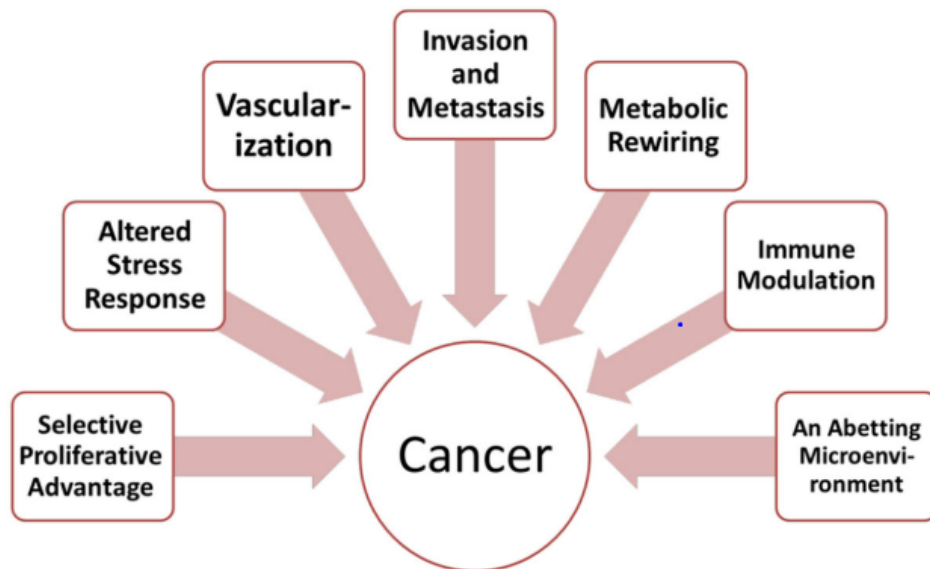


Figura 7 “Hallmarks” del cáncer. (Tomado de Y. A. Fouad and C. Aanei, “Revisiting the hallmarks of cancer,” *Am. J. Cancer Res.*, vol. 7, no. 5, pp. 1016–1036, 2017.)

Algunas mutaciones conllevan la expresión de proteínas, las cuales pueden ser identificadas por diferentes técnicas y usadas como biomarcadores del tumor

para establecer el diagnóstico, pronóstico o predecir respuesta a un tratamiento en específico [5]. Estos biomarcadores pueden proveer la oportunidad de una detección no invasiva (sangre, orina o saliva) para revelar la presencia de un tumor o la carga tumoral [5].

1.3 Antígeno Prostático Específico (APE)

El antígeno prostático específico (APE) fue el primer biomarcador aprobado por la administración de comida y medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés “Food and Drug Administration”, esta molécula es útil para establecer el diagnóstico de cáncer de próstata, establecer el riesgo de involucro ganglionar, riesgo de involucro a distancia, es útil para establecer el pronóstico y para llevar a cabo un seguimiento posterior y durante el tratamiento [6]. El sitio principal de producción del APE es la próstata [6].

La producción del APE a través de la transcripción de su gen está regulado positivamente por el receptor de andrógenos [6]. La forma madura del APE es una glicoproteína de 237 aminoácidos [6].

Las formas séricas de APE se dividen en fracciones cuantificables y no cuantificables; las isoformas cuantificables son el APE-libre (f-APE) y los complejos de APE con serpinas; la fracción no cuantificable es la unida a macroglobulinas (**Figura 8**) [6].

Aunque el APE se pensaba era específico del tejido prostático, estudios recientes sugieren que se produce en otros tejidos como: glándulas periuretrales, mama, tejido colorrectal, pulmón, páncreas y ovario. [6]

SERIC FORMS OF PSA IN MEN

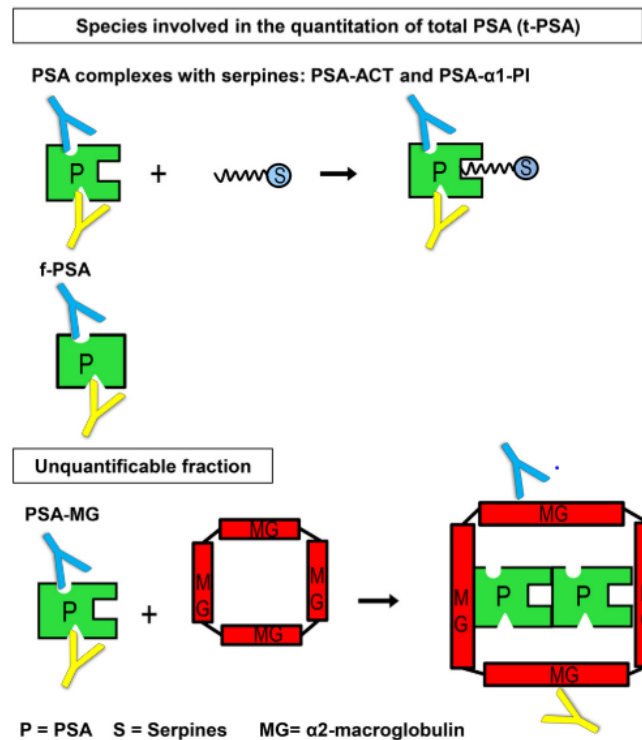


Figura 8. Formas séricas del APE. (Tomado de D. C. Pérez-Ibave, C. H. Burciaga-Flores, and M. Á. Elizondo-Riojas, "Prostate-specific antigen (PSA) as a possible biomarker in non-prostatic cancer: A review," *Cancer Epidemiol.*, vol. 54, no. March, pp. 48–55, 2018.)

1.3.1 Evidencia de cáncer colorrectal y APE

Duraker y cols., midieron los niveles séricos de APE libre y total en 75 mujeres con cáncer colorrectal y en 30 mujeres jóvenes; este estudio mostró que existía una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de APE libre en mujeres con cáncer colorrectal en comparación con mujeres sanas. La relación de APE libre/total fue también significativamente mayor en pacientes con cáncer colorrectal comparado con mujeres sanas. En este estudio se reportó una

sensibilidad del 20% y una especificidad de 96.6% para la predominancia de APE libre para diferenciar mujeres con cáncer colorrectal de mujeres sanas (**Tabla 2**) [7]

Tabla 2. Niveles de APE libre y total en mujeres con cáncer colorrectal y mujeres sanas. (Tomado de N. Duraker, D. Can, and M. Parıltı, "Measurement of serum total and free prostate-specific antigen in women with colorectal carcinoma," *Br. J. Cancer*, vol. 86, pp. 203–206, 2002.)

	<i>n</i>	Range		Mean	s.d.^c	Median	P
		min^a	max^b				
Total PSA							
Colorectal carcinoma	75	0.01	2.5	0.289	0.500	0.10	0.375
Healthy women	30	0.01	1.7	0.175	0.313	0.08	
Free PSA							
Colorectal carcinoma	75	0.01	0.40	0.032	0.062	0.01	0.006
Healthy women	30	0.01	0.08	0.013	0.013	0.01	

Statistical test used is Mann–Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W test.
^amin=minimum; ^bmax=maximum; ^cs.d.=standard deviation.

1.3.2 Evidencia de cancer de pulmón y APE

Wang y cols., reportaron la presencia de antígeno de membrana prostatico específico por inmunohistoquímica en 150 especímenes de cáncer de pulmón, encontrando positividad en 54.02% de las células tumorales y en 85.06% en las células endoteliales neovasculares del tumor [8].

Zarghami y cols., reportaron microRNA de APE utilizando transcripción reversa de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) en cáncer de pulmón, 24 de 35 (68%) hombres y en 9 de 17 (53%) mujeres [9].

1.3.3 Evidencia de cancer de endometrio y APE

Hasta la fecha, a nuestro conocimiento no existe ningún estudio que halla evaluado la presencia de APE en mujeres con cáncer de endometrio.

Capítulo 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El presente estudio establece como objetivo central identificar el antígeno prostático específico (APE) como un posible biomarcador en mujeres con cáncer.

Existen reportes que indican que el APE se expresa en mujeres con cáncer colorrectal, siendo la isoforma sérica predominante la f-APE.

En la actualidad no existen biomarcadores específicos para la detección oportuna de cáncer de endometrio, colon y pulmón, por lo que identificar un biomarcador tendría gran utilidad clínica.

Actualmente un gran porcentaje de pacientes con cáncer de endometrio, colon y pulmón son diagnosticadas en etapas avanzadas, donde las opciones terapéuticas son pocas. Es importante identificar nuevos biomarcadores para detectar la enfermedad en etapas tempranas.

Capítulo 4. JUSTIFICACIÓN

El cáncer es una enfermedad multifactorial que afecta a miles de mujeres a nivel mundial, generando un problema de salud pública de gran importancia. En la actualidad, la detección del cáncer se da generalmente en etapas avanzadas, debido a su ausencia de síntomas en estadios tempranos, lo que dificulta la probabilidad de éxito de los agentes y las técnicas terapéuticas existentes. Para reducir estos niveles de mortalidad se necesitan mejores métodos de detección temprana y pronóstico.

Actualmente se sabe que el APE se encuentra en cantidades detectables en suero en pacientes con cáncer de mama, ovario, pulmón, páncreas, colon, riñón e hígado.

En los hombres sanos se expresa a niveles de hasta 4 ng/ml. En las mujeres la expresión es hasta mil veces menor, por lo cual ante la falta de reportes al respecto en tumores de pacientes mexicanas se propone utilizar esta técnica para cuantificar los niveles de APE en mujeres con cáncer de endometrio, colon y pulmón como un análisis exploratorio, y subsecuentemente puede servir como posible biomarcador.

Capítulo 5. HIPÓTESIS

H0. Los niveles de APE libre, APE total y la relación de APE libre/total en mujeres con cáncer de endometrio, colon o pulmón no se encuentran elevados en comparación con el grupo control.

H1. Los niveles de APE libre, APE total y/o la relación de APE libre/total en mujeres con cáncer de endometrio, colon o pulmón se encuentran elevados en comparación con el grupo control.

Capítulo 6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Identificar el antígeno prostático específico (APE) como un posible biomarcador en mujeres con cáncer colorrectal, endometrio o pulmón.

6.2. Objetivos específicos

6.2.1 Generar una base de datos clínicos y epidemiológicos de pacientes con cáncer de endometrio, colon y pulmón atendidas en el CUCC.

6.2.2 Cuantificación picomolar de la fracción libre en suero de las isoformas f-APE y t-APE por medio de la técnica de ELISA ultrasensible.

6.2.3 Determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración sérica de las isoformas de APE libre, APE total y relación APE libre/total con respecto al grupo control.

Capítulo 7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Población de Estudio

Estudio analítico, observacional, de casos y controles, en el cual la N fue asignada a conveniencia.

Casos: Mujeres con un diagnóstico confirmatorio de cáncer de endometrio, colón y pulmón atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Controles: Pacientes sanas sin un diagnóstico de cáncer (cualquier tipo), atendidas en la consulta de la Clínica de Prevención y Detección Temprana del Cáncer del Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

7.2 Criterios de Inclusión

CASOS

- Mujeres con un diagnóstico histopatológico de cáncer de endometrio, colon o pulmón atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
- Pacientes mayores de 18 años.

CONTROLES

- Mujeres sanas sin un diagnóstico confirmatorio de cáncer (cualquier tipo), atendidas en la consulta de la Clínica de Prevención y Detección Temprana del Cáncer del Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
- Pacientes mayores de 18 años.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN		
	CASOS	CONTROLES
INCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> Mujeres con diagnostico confirmado por patología de cáncer de endometrio, colón y pulmón Pacientes mayores de 18 años Pacientes vírgenes al tratamiento Pacientes sin cirugía 	<ul style="list-style-type: none"> Mujeres sanas, pacientes de la Clínica de Prevención del CUCC Pacientes mayores de edad
EXCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes menores de edad Pacientes con tratamiento oncológico o cirugía 	<ul style="list-style-type: none"> Haber sido paciente de oncología previamente Menores de edad
ELIMINACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> Muestra insuficiente Muestra hemolizada Muestra no etiquetada Datos incompletos del paciente 	

7.3 Tamaño de Muestra

Estudio de casos y controles. N: 9 casos para endometrio, 6 para colon, 6 para pulmón y 31 controles. La N asignada es por conveniencia.

7.4 Variables a estudiar

Edad, etapa clínica, estatus nodal, tamaño tumoral, tipo histológico, grado tumoral evaluado por patología (grado 1, 2, 3) de acuerdo al nivel de diferenciación tumoral.

7.5 Estrategia general

Se tomaron 15 ml de sangre periférica por vía intravenosa en pacientes (mujeres) con cáncer de endometrio, colón o pulmón y controles sanos. Este protocolo está ligado a un proyecto madre titulado “Búsqueda de biomarcadores en biopsia líquida para la detección temprana de cáncer”, el cual cuenta con aprobación por comité de ética con número de registro ON18-0015.

Las muestras se centrifugaron y se separó el suero. Se realizó una curva estándar de 7 puntos por duplicado para cada una de las formas del APE que irán en un rango de 1 pg/ml a 1000 pg/ml, con lo cual se determinó el rango dinámico para cada una de las variantes. Se realizó a la par la cuantificación de las muestras por ELISA de tercera generación, el cual es considerado el método “gold estándar” para la cuantificación de APE en sangre. La toma de muestra para los pacientes se realizó antes de la cirugía, tratamiento médico o en el escenario de enfermedad metastásica, en toda paciente que tenga una enfermedad confirmada.

La cuantificación se realizó por duplicado y se determinó la media y la desviación estándar las cuales fueron utilizadas para determinar la concentración para cada una de las muestras (**Figura 9**).

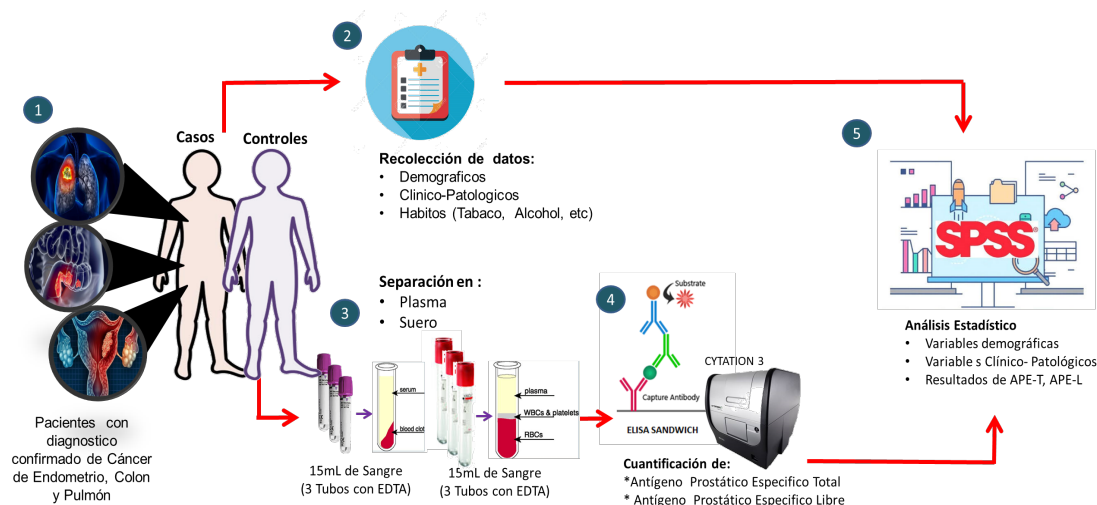


Figura 9. Estrategia General 1) Reclutamiento de Casos y Controles, 2) Entrevista, 3) Toma de muestra sanguínea y separación en suero y plasma, 4) Cuantificación del APE-T y APE-L, 5) Análisis estadístico

Las muestras fueron analizadas mediante un KIT de ELISA de tercera generación Human PSA free (KLK3) ELISA Kit, el cual cuenta con un nivel de detección mínimo de 45 pg/ml con un 95% de confianza de la prueba para la medición del PSA libre. El KIT que se utilizó para la medición del PSA total fue Human PSA total (KLK3) ELISA Kit, el cual cuenta con un nivel de detección mínimo de 8 pg/ml con un 95% de confianza de la prueba.

7.6 Ensayo por inmunoabsorción ligado a (ELISA) tipo “sándwich” para determinación de APE Total.

Se empleó un kit comercial de Human PSA total (KLK3) ELISA Kit. Se emplearon placas pre-cubiertas con anticuerpos. Se diluyó la muestra con 125µl de Diluyente (dilución 1:2) y se adicionaron 100µl de la dilución de la muestra a los pocillos, 100µl la curva estándar diluida y del blanco, la placa se cubrió e incubó durante 2.5 hora se realizaron cuatro lavados y se adicionó 100µl del anticuerpo biotinilado en cada pocillo, se cubrió e incubó durante 1 hora. Nuevamente, se realizaron cuatro lavados y posteriormente se adicionó

100µl de solución de Estraptividina-HRP diluida e incubó durante 45 minutos, finalizada la incubación se realizaron tres lavados y se adicionó 100µl de la Solución de Sustrato TMB e incubó durante 30 minutos. Finalmente, se adicionó se adicionó 100µl de la Solución de Stop. Para la cuantificación del PSA-Total se utilizó el equipo Cytation Modelo 3 de BioTek, la placa fue leída a una absorbancia a 450 nm y 550nm. Se trazó la curva estándar (**Figura 10**) y la ecuación de la recta obtenida fue empleada para el cálculo de las concentraciones en las muestras problemas.

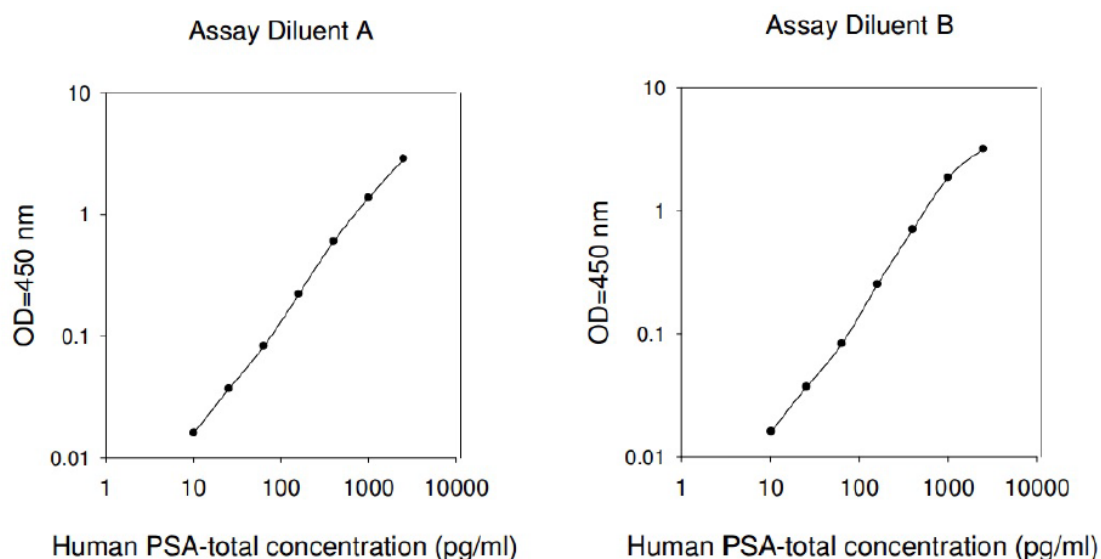


Figura 10. Curva estandar para APE total.

7.7 Ensayo por inmunoabsorción ligado a (ELISA) tipo “sándwich” para determinación de APE libre

Se empleó un kit comercial de Human PSA Libre (KLK3) ELISA Kit. Se emplearon placas pre-cubiertas con anticuerpos. Se diluyo la muestra con 125µl de Diluyente (dilución 1:2) y se adicionaron 100µl de la dilución de la muestra a los pocillos, 100µl la curva estándar diluida y del blanco, la placa se cubrió e

incubó durante 2.5 hora se realizaron cuatro lavados y se adicionó 100 μ l del anticuerpo biotinilado en cada pocillo, se cubrió e incubó durante 1 hora. Nuevamente, se realizaron cuatro lavados y posteriormente se adicionó 100 μ l de solución de Estraptividina-HRP diluida e incubó durante 45 minutos, finalizada la incubación se realizaron tres lavados y se adicionó 100 μ l de la Solución de Sustrato TMB e incubó durante 30 minutos. Finalmente, se adicionó 100 μ l de la Solución de Stop. Para la cuantificación del PSA-Total se utilizó el equipo Cytation Modelo 3 de BioTek, la placa fue leída a una absorbancia a 450 nm y 550nm. Se trazó la curva estándar (**Figura 11**) y la ecuación de la recta obtenida fue empleada para el cálculo de las concentraciones en las muestras problemas.

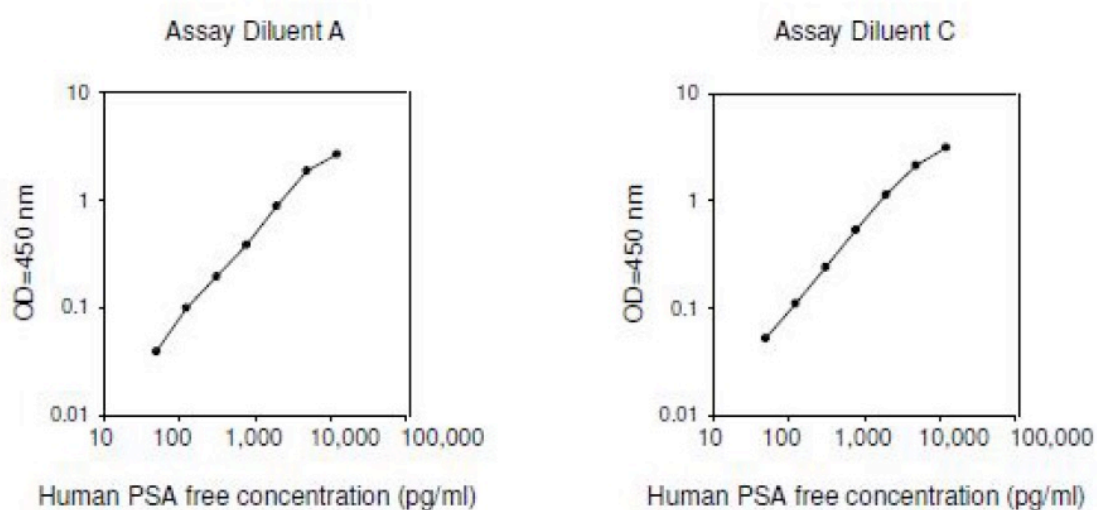


Figura 11. Curva estándar de concentración del APE libre.

7.8 Confidencialidad

Solamente el equipo de investigación tiene acceso a la información obtenida del expediente clínico de los sujetos de estudio.

7.9 Plan de Análisis Estadístico

Se realizó un análisis estadístico buscando diferencias estadísticamente significativas entre la concentración sérica de APE libre, APE total y la relación de APE libre/total entre las pacientes con cáncer de endometrio, colon o pulmón y el grupo control, utilizando la prueba t-student, chi cuadrada o ANOVA usando el software SPSS v2.0.

Capítulo 8. RESULTADOS

8.1 Resultados de pacientes con cáncer de endometrio

De las pacientes con cáncer de endometrio (9 pacientes), la edad media fue 61 años, las pacientes presentaron sobrepeso/obesidad el 77.8% (7 pacientes), el 33% (3 pacientes) usaron anticonceptivos orales (ACO), el 11% (1 paciente) recibió terapia de remplazo hormonal (TRH), el 67% (6 pacientes) tiene hijos y el 90% (9 pacientes) cursaron la menopausia (**Tabla 4**). La única diferencia estadísticamente significativa entre las poblaciones, es que el 100% de los controles versus el 67% de los casos tuvieron hijos ($p: 0.009$).

Tabla 4. Características clínicas de las pacientes con cáncer de endometrio y de los controles.

	Casos (n=9)	Controles (n= 18)	P
Edad \bar{X}	61 \pm 6	54 \pm 5	0.931
Edad (Rango)	53-71	44-65	N/A
Sobrepeso/obesidad	77.8%	83.3%	0.726
Uso ACO	33 %	50%	0.411
Terapia de remplazo hormonal	11 %	0	0.686
Hijos	67%	100%	0.009
Menopausia	90%	67%	0.067

La histología más frecuente fue adenocarcinoma de tipo endometriode (67%, 6 pacientes), seguido de carcinoma seroso (22%, 2 pacientes), carcinoma pobremente diferenciado (11%, 1 paciente). Las etapas clínicas de nuestras pacientes fueron: EC I (4 pacientes, 45%), EC II (1 paciente, 11%), EC III (1 paciente, 11%), EC IV (2 pacientes, 22%), y recurrencias (1 paciente, 11%). Los grados reportados fueron: G1 (1 paciente, 11%), G2 (2 pacientes, 22%), G3 (3 pacientes, 33%) y desconocido (3 pacientes, 34%) (**Tabla 5**).

Tabla 5. Características patológicas de las pacientes con cáncer de endometrio.

Características patológicas de cáncer de endometrio	Casos (n=9)
Histología	
Adenocarcinoma tipo endometroide	67%
Carcinoma seroso	22%
Carcinoma poco diferenciado	11%
Estadio Clínico (%)	
I	45%
II	11%
III	11%
IV	22%
Recurrencia	11%
Grado (%)	
G1	11%
G2	22%
G3	33 %
Desconocido	34%

De las 9 pacientes con cáncer de endometrio 1 paciente (11%) presentó niveles detectables de APE total, encontrándose a una concentración de 9 pg/ml, con un promedio de 1.28 pg/ml, al realizar la comparación versus los controles sanos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$) ya que ninguno de los controles presento elevación del APE total, la sensibilidad de la prueba fue 11% (1 de 9 pacientes evaluadas).

Ninguna de las pacientes (casos y controles) presentaron niveles detectables de APE libre (**Tabla 6**).

Tabla 6. Resultados de APE libre, APE total en pacientes con cáncer de endometrio comparado con mujeres sanas.

APE libre y total en cáncer de endometrio							
	n	Positivas (%)	Mínimo	Máximo	\bar{X}	DS	p
PSA Total (pg/ml)							
Casos	9	11%	0	9	1.28	N/A	0.002
Controles	18	0	N/A	N/A	N/A	N/A	
PSA Free (pg/ml)							
Casos	9	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Controles	18	0	N/A	N/A	N/A	N/A	

8.2 Resultados de pacientes con cáncer colorrectal

Se reclutaron 6 pacientes con cáncer colorrectal, la edad media fue 57 años. El rango de edad fue de 41-76 años. El 20% de las pacientes tenía antecedentes de tabaquismo (**Tabla 7**).

Tabla 7. Características clínicas de las pacientes con cáncer colorrectal y de los controles.

	Casos (n=6)	Controles (n=31)	P
Edad \bar{X}	57 \pm 14	44 \pm 14	0.760
Edad (Rango)	41-76	21-65	N/A
Tabaquismo (%)	20%	24%	0.840

En las 6 pacientes (100%) se identificó que el tumor era adenocarcinoma. Las etapas clínicas que presentaron las pacientes fueron: EC II (17%, 1 paciente),

EC III (66%, 4 pacientes) y EC IV (17%, 1 paciente). El grado reportado fue: G2 (83%, 5 pacientes) y desconocido (17%, 1 paciente) (**Tabla 8**).

Tabla 8. Características patológicas de las pacientes con cáncer colorrectal.

Cáncer colorrectal	Casos (n=6)
Histología	
Adenocarcinoma	100%
Estadio Clínico (%)	
I	0%
II	17 %
III	66%
IV	17%
Recurrencia	0 %
Grado (%)	
G1	0%
G2	83 %
G3	0%
Desconocido	17%

De las 6 pacientes con cáncer colorrectal, una paciente (17%) tenía niveles detectables de APE total, con una concentración de 41.8 pg/ml; al realizar la comparación versus los controles sanos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.000$) ya que ninguno de los controles presento elevación del APE total, la sensibilidad de la prueba fue 17% (1 de 6 pacientes evaluadas).

Ninguna de las pacientes (casos y controles) presentaron niveles detectables de APE libre (**Tabla 9**).

Tabla 9. Resultados de APE libre, APE total en pacientes con cáncer colorrectal comparado con mujeres sanas.

APE libre y total en cáncer de colon							
	n	Positivas (%)	Mínimo	Máximo	\bar{X}	DS	p
PSA Total (pg/ml)							
Casos	6	17%	0	41.8	6.83	16.8	0.000
Controles	31	0	0	0	0	0	
PSA Free (pg/ml)							
Casos	6	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Controles	31	0	N/A	N/A	N/A	N/A	

8.3 Resultados de pacientes con cáncer de pulmón

Se reclutaron 6 pacientes con cáncer de pulmón. La edad media de las pacientes fue de 61 años. El rango de edad fue de 48 a 75 años. En los casos y controles el tabaquismo fue de 33%. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el promedio de cigarrillos diarios entre los casos y controles ($p=0.004$) (**Tabla 10**).

Tabla 10. Características clínicas de las pacientes con cáncer de pulmón y de los controles.

	Casos (n=6)	Controles (n=14)	P
Edad \bar{X}	61 ± 9.39	55 ± 4.82	0.129
Edad (Rango)	48-75	49-65	NA
Tabaquismo (%)	33%	33%	1.0
Tiempo fumando (años)	10	10.5	0.477
Promedio de cigarrillos diarios (\bar{X})	10	2	0.004

La histología que presentaron las pacientes fue: adenocarcinoma (4 pacientes, 66%), adenocarcinoma con diferenciación escamosa (1 paciente, 17%) y carcinoma poco diferenciado (1 paciente, 17%). Las EC fueron: EC II (1 paciente, 17%) y EC IV (5 pacientes, 83%). El grado tumoral fue: G3 (3 pacientes, 50%) y desconocido (3 pacientes, 50%). En el análisis mutacional presentaron: EGFR positivo (4 pacientes, 67%) y desconocido (2 pacientes, 33%) (**Tabla 11**).

Tabla 11. Características patológicas de las pacientes con cáncer colorrectal.

Cáncer de pulmón	Casos (n=6)
Histología	
Adenocarcinoma	66 %
Adenocarcinoma con diferenciación escamosa	17 %
Carcinoma poco diferenciado	17%
Estadio Clínico (%)	
I	0%
II	17 %
III	0%
IV	83%
Recurrencia	0 %
Grado (%)	
G1	0 %
G2	0 %
G3	50%
Desconocido	50%
Mutaciones	
EGFR positivo	67%
ALK positivo	0%
ROS-1 postivo	0%
PD-L1 positivo	0%
No realizadas/ desconocido	33%

Al realizar las mediciones de APE libre y total, ninguna paciente (casos y controles) presentaron positividad (**Tabla 12**).

Tabla 12. Resultados de APE libre, APE total en pacientes con cáncer colorrectal comparado con mujeres sanas.

APE libre y total en cáncer de pulmon							
	n	Positivas (%)	Mínimo	Máximo	\bar{X}	DS	p
PSA Total (pg/ml)							
Casos	6	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Controles	14	0	N/A	N/A	N/A	N/A	
PSA Free (pg/ml)							
Casos	6	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Controles	14	0	N/A	N/A	N/A	N/A	

Capítulo 9. DISCUSIÓN

El APE fue el primer biomarcador aprobado por la FDA para diagnóstico de cáncer, inicialmente se creía que era producido exclusivamente por la próstata, pero en la actualidad se sabe que es producido por otros órganos [6].

Nuestro estudio es un estudio exploratorio, en el cual el objetivo fue determinación de APE total y libre en mujeres con cáncer de endometrio, colorrectal y pulmón. La cuantificación se realizó mediante ELISA de tercera generación, con KIT que presentaban una sensibilidad de 45 pg/ml para APE libre y de 8 pg/ml para APE total.

Reclutamos un total de 21 pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer colorrectal (6 pacientes), endometrio (9 pacientes) y pulmón (6 pacientes).

En nuestro estudio encontramos que 1 paciente con cáncer de endometrio (11%) presentó niveles detectables de APE total, una concentración de 9 pg/ml, al realizar la comparación versus los controles sanos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$) ya que ninguno de los controles presentó elevación del APE total, la sensibilidad de la prueba fue 11% (1 de 9 pacientes evaluadas). Ninguna de las pacientes (casos y controles) presentaron niveles detectables de APE libre. A nuestro conocimiento este es el primer estudio en el cual se demuestra la expresión de APE total en una mujer con cáncer de endometrio. La sensibilidad de la prueba fue de 11%, por lo cual consideramos que es necesario realizar más estudios con una mayor cantidad de pacientes para saber si el resultado de la prueba es reproducible y si tiene alguna significancia pronóstica.

Duraker y cols., midieron los niveles séricos de APE libre y total en 75 mujeres con cáncer colorrectal y en 30 mujeres jóvenes; este estudio mostró que existía una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de APE libre en mujeres con cáncer colorrectal en comparación con mujeres sanas [7]. En este

estudio se reportó una positividad del 20% (15 de 75 pacientes) en el APE total y una positividad de 34.6% (26 de 75 pacientes) en el APE libre en mujeres con carcinoma colorrectal [7]. La media reportada de APE total fue de 289 pg/ml en mujeres con cáncer colorrectal y de 175 pg/ml en mujeres sanas ($p=0.375$); la media de APE libre fue 32 pg/ml en mujeres con cáncer colorrectal y de 13 pg/ml en mujeres sanas ($p=0.006$), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa. A diferencia del estudio de Duraker, en nuestro estudio la diferencia que encontramos fue en APE total; encontramos que una mujer con cáncer colorrectal (17%) presentó niveles detectables de APE total, encontrándose a una concentración de 41.8 pg/ml, con un promedio de 6.83 pg/ml; al realizar la comparación versus los controles sanos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.000$) ya que ninguno de los controles presentó elevación del APE total; la sensibilidad de la prueba fue 17% (1 de 6 pacientes evaluadas), muy similar a la reportada por Duraker y cols. Ninguna de las pacientes (casos y controles) presentaron niveles detectables de APE libre.

Wang y cols., reportaron la presencia de antígeno de membrana prostático específico por inmunohistoquímica en 150 especímenes de cáncer de pulmón, encontrando positividad en 54.02% de las células tumorales [8]. Zarghami y cols., reportaron microRNA de APE utilizando transcripción reversa de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) en cáncer de pulmón y en 9 de 17 (53%) mujeres [9]. En nuestro estudio al realizar las mediciones de APE libre y total, ninguna paciente presentó positividad. Cabe recalcar que la medición reportada en la literatura a nuestro conocimiento es en tejido, y en nuestro estudio la medición fue de APE sérico por ELISA.

Capítulo 10. CONCLUSIONES

El APE no es un biomarcador específico de la próstata, es producido por otros tumores: cáncer de endometrio y colorrectal.

En nuestro estudio el 11% de las pacientes con cáncer de endometrio y el 17% de las pacientes con cáncer colorrectal presentaron elevación del APE total, ninguna paciente con cáncer de pulmón y ningún control sano presentó elevación de este biomarcador.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de APE total de las pacientes con cáncer de endometrio y colorrectal comparado con las mujeres sanas.

En nuestro estudio ninguna de las pacientes ni de los controles presentaron elevación del APE libre.

Una de las limitantes de nuestro estudio fue el método para detección de APE sérico libre, ya que la sensibilidad no nos permitió identificar niveles por debajo de 45 pg/mL. Otros ensayos se han utilizado estuches más sensibles han identificado variaciones de APE a niveles más bajos. La anterior limitante pudo haber contribuido a que el número de pacientes positivas para APE fuera bajo.

Se necesita una técnica con mayor sensibilidad para detectar variaciones en los niveles de APE y un seguimiento a largo plazo para determinar si el APE tiene un papel como biomarcador en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

Confirmamos en este estudio que el APE no es específico de la próstata y que sus implicaciones diagnósticas y pronósticas son un área de oportunidad para futuros estudios de investigación.

Capítulo 11. ANEXOS

11.1 Aprobación por el Comité de Ética



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. C. MIGUEL ANGEL ELIZONDO RIOJAS

Investigador principal
Servicio de Oncología
Presente.-

Estimado Dr. Elizondo:

Le informo que nuestro Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: "Determinación de niveles de antígeno prostático específico (APE) en mujeres con diagnóstico de cáncer de endometrio, colon y pulmón" registrado con la clave **ON18-00019**, participando además la **Dra. María Elena García Gutiérrez**, Dra. C. Diana Cristina Pérez Ibave, Dra. C. María de Lourdes Garza Rodríguez, Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez, Dr. José Luis González Vela y la Est. Carolina Elizabeth Muñiz como Co-Investigadores. De igual forma el siguiente documento:

- Protocolo en extenso, versión 1.0 de fecha Noviembre de 2018.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Ética en Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior esté debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente,
"Alere Flamman Veritatis"

Monterrey N.L., 10 de Diciembre de 2018. **SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN**

DR. med. JOSE GERARDO GARZA LEAL
Presidente del Comité de Ética en Investigación



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



11.2 Carta de Consentimiento Informado



HOSPITAL UNIVERSITARIO
"Dr. José Eleuterio González"



FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Búsqueda de Biomarcadores en Biopsia Líquida para la Detección Temprana del Cáncer
Nombre del Investigador Principal	Dr. C. Miguel Ángel Elizondo Riojas
Servicio / Departamento	Servicio de Oncología
Teléfono de Contacto	83-33-81-11 Ext. 1306, 1307 y 1301 ó al 81-82-54-35-04
Persona de Contacto	Dr. C. Miguel Ángel Elizondo Riojas
Versión de Documento	1.1
Fecha de Documento	12 de marzo de 2019

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

Usted está participando en el protocolo titulado: "Búsqueda de Biomarcadores en Biopsia Líquida para la Detección Temprana del Cáncer". El presente documento es una carta de consentimiento informado que tiene por objetivo que usted nos autorice almacenar las muestras biológicas que se le tomen durante el estudio, las cuales pueden ser de sangre, orina, saliva, citologías líquidas (muestras de cepillados del cuello de la matriz o Papanicolaou) y cepillados bucales (muestras tomadas del carrillo bucal con un pequeño cepillo). El propósito de este estudio es identificar factores genéticos, de proteínas y células tumorales circulantes (sustancia utilizada como marcador biológico, llamada Biomarcadores) que se encuentran en sus muestras.

Se le pide participar porque usted está siendo atendido en el Centro Universitario Contra el Cáncer, en el cual estamos realizando estudios para crear nuevas pruebas de laboratorio que ayuden a la detección temprana del cáncer, a la búsqueda de nuevos tratamientos y a identificar pacientes que padecieron cáncer y tienen riesgo de que aparezca de nuevo.

La investigación en la que Usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera que los investigadores identifiquen nuevas formas de diagnóstico al cáncer de forma temprana, mejores tratamientos, así como la identificación de personas que están en riesgo del que el cáncer aparezca de nuevo.



AV. MADERO Y GONZÁLITOS S/N COL. MITRAS CENTRO C.P. 64460 MONTERREY, N.L.
TELS: 8333-8111 Y 12 FAX: 8333-03-82 Y 8346-4690

Formato de Consentimiento Informado V. 1.1

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 30 años.

Se incluirán 2000 sujetos de investigación cada año, y todos los pacientes serán reclutados en el Centro Universitario Contra el Cáncer.

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios de inclusión y de exclusión son los siguientes:

Criterios de inclusión:

Tener una edad mayor o igual a 18 años.

Que usted esté dispuesto a participar en el estudio y donar sus muestras biológicas al Laboratorio de Investigación Básica-Clínica (LIBAC).

Que usted haya sido atendido previamente por parte de un médico tratante del Servicio de Oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer.

Criterios de Exclusión:

Tener una edad menor de 18 años.

Que usted no esté dispuesto a participar en el estudio y donar sus muestras biológicas al Laboratorio de Investigación Básica-Clínica (LIBAC).

Que usted no haya sido atendido previamente por parte de un médico tratante del Servicio de Oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Usted no requerirá algún tipo de medicamento en esta investigación.

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes:

Se guardará y dispondrá de las muestras biológicas que se le extraigan durante el proceso asistencial (muestras de sangre, saliva, orina, citologías líquidas e hisopados bucales), sin que este hecho le cause molestias adicionales ni interfiera con los demás estudios que se le están realizando. Se le tomarán cuatro tubos de sangre (aproximadamente 4 cucharadas) de una vena de su brazo. Si el investigador lo requiere también se le pedirá que done otro tipo de muestras líquidas como por ejemplo: saliva, orina y cepillados bucales. No se le tomarán muestras de tejidos sólidos (órganos internos como: hígado, riñón, estómago, bazo, pulmón, corazón, ó externos como la piel) en ningún momento. En este proyecto participarán pacientes con cáncer y también personas sin cáncer. En este proyecto de investigación se incluirán anualmente 1000 pacientes con cáncer y 1000 pacientes sin síntomas (y sin diagnóstico confirmado de cáncer). El proyecto tendrá una vigencia de aproximadamente 30 años. Cualquier muestra que se le solicite será de origen líquido y ninguna toma de muestra será de naturaleza invasiva o que requiera internamiento. Se colectará información de su expediente clínico, el cual incluirá su edad, diagnóstico, historial de enfermedades, historial familiar, tratamientos médicos previos y/o actuales, etc. Las muestras se almacenarán y la

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

información asociada a las mismas se custodiará en el Laboratorio de Investigación Básica-Clinica (LIBAC) del Servicio de Oncología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" por 30 años o menos. Las muestras biológicas que usted donará al Laboratorio podrán ser utilizadas para fines de investigaciones biomédicas a nivel nacional e internacional. Aunque sus muestras biológicas serán utilizadas en diferentes investigaciones, solo el LIBAC tendrá acceso a su información personal y es el LIBAC quien se encargará de la protección de sus datos personales

El LIBAC se encuentra localizado en el tercer piso del Centro Universitario Contra el Cáncer, en el Servicio de Oncología, del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México, CP 64460. Las muestras almacenadas servirán para realizar estudios genéticos, de proteínas y de células tumorales circulantes (CTCs) que permitan identificar al cáncer en etapas tempranas y mejorar el tratamiento de pacientes con cáncer.

Debe saber que sus muestras no serán utilizadas con fines comerciales en ningún momento. Las muestras tampoco serán utilizadas para generar líneas celulares para uso comercial.

Sus muestras serán resguardadas por 30 años o menos tiempo, en caso de que se agoten. En el LIBAC se cuenta con equipo de refrigeración que permitirá preservar de forma eficiente sus muestras y estas serán utilizadas para diferentes líneas de investigación en cáncer.

¿Cómo se manejarán mis muestras y mis registros médicos?

- Las muestras de biopsia líquida colectadas y los registros médicos serán marcados con un código (codificados) para su seguimiento y con el fin de mantener su confidencialidad de sus datos personales, de modo que su nombre no aparecerá en ninguno de nuestros registros.
- Todos los datos serán depositados en una base de datos segura, donde nadie que no esté autorizado podrá tener acceso a su información.
- Solamente un reducido grupo de investigadores y médicos autorizados, que se han comprometido a proteger los datos de los participantes en el estudio, tendrán acceso a la base de datos.
- El procesamiento de las muestras implica la obtención del material genético de las muestras. Las muestras no serán utilizadas con fines comerciales ni para generar líneas celulares comerciales.
- Sus muestras estarán almacenadas en el LIBAC durante 30 años. Después de ese período las muestras serán destruidas por medio de incineración.

¿En dónde se depositarán los resultados de los análisis del estudio?

- Los datos codificados de su expediente clínico estarán disponibles solamente para los investigadores de este protocolo. Ni sus datos, ni sus muestras serán utilizados en el presente o en el futuro con fines comerciales.

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que done una muestra de sangre u otra muestra líquida. Ninguna de estas muestras será tomada de manera invasiva ni representará un riesgo para su salud.

Sus responsabilidades consistirán principalmente en donar la muestra y contestar las preguntas que le haga el investigador.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Participar como donador de muestras biológicas en este proyecto de investigación no causará molestias adicionales a las propias causadas por los procedimientos que se le realizarán con fines asistenciales, entre ellos estaría la presencia de dolor en la zona del procedimiento, sangrado leve, que se genere un moretón o incluso infección en la zona de toma de muestra.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Usted puede verse beneficiado por su participación en este estudio, aunque no hay garantías de que tenga un beneficio directo por participar en el mismo.

Los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su muestra y de muchas como la suya donada al LIBAC, podrán ayudar a la búsqueda de nuevas pruebas para la detección temprana del cáncer con el propósito de disminuir la incidencia de esta enfermedad en etapas avanzadas. Estos estudios se realizarán utilizando muestras líquidas, las cuales son menos invasivas (como muestras de sangre, saliva, citologías líquidas, hisopados bucales y orina), esta nueva técnica es llamada Biopsia Líquida, la cual nos ayudará a pronosticar la aparición de un cáncer con años de antelación. Además de su aplicación en la detección temprana del cáncer, la Biopsia Líquida también puede mostrar los cambios genéticos que han ocurrido en las células cancerosas y así ayudar en la personalización de los tratamientos, siendo un gran avance médico y, por ello, si no a usted, al menos a otras personas que en el futuro sean tratadas con los nuevos tratamientos que puedan derivarse de los descubrimientos que sus muestras hicieran posibles.

¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

En este estudio no se ofrece ningún tratamiento o procedimiento adicional para los participantes. En caso de que por medio de los estudios genéticos se identificara que usted es candidato a un nuevo tratamiento, alguno de los investigadores lo contactará para informarle de los resultados.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Autorizar el almacenamiento de sus muestras de sangre o tejidos para futuras investigaciones de su enfermedad no le generará un costo a Usted. Sus muestras serán utilizadas sólo para esta investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras serán almacenadas en Laboratorio de Investigación Básica-Clinica (LIBAC) por un lapso de 30 años. Después de ese período las muestras serán destruidas por medio de incineración.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión/enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

Si se enferma o se lesiona debido a una complicación o adversidad que sea resultado directo del procedimiento en estudio, deberá usted notificar al Investigador Principal para que reciba la atención médica necesaria en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Contacte al Dr. Miguel Ángel Elizondo Riojas al Tel: (81)83-33-81-11 ext. 1306,1307 y 1301 del Servicio de Oncología o a su número celular: 044-81-82-54-35-04. El tratamiento recibido no tendrá ningún costo y será cubierto por la Institución, así como la indemnización a la cual tendría derecho en caso de requerirla.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de otro modo.



Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, rectificación, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.


La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales y nacionales (Secretaría de Salud SSA y COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 64460
Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com
RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- ☐ Mi participación es completamente voluntaria.
- ☐ Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- ☐ Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- ☐ Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- ☐ Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- ☐ Acepto que mis materiales biológicos (sangre, orina, tejidos) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- ☐ Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- ☐ Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- ☐ Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha



Capítulo 12. BIBLIOGRAFÍA

- [1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018.
- [2] I. Country-specific and M. Country-specific, "The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved," vol. 283, pp. 2018–2019, 2019.
- [3] F. Cavallo, C. De Giovanni, P. Nanni, G. Forni, and P. L. Lollini, "2011: The immune hallmarks of cancer," *Cancer Immunol. Immunother.*, vol. 60, no. 3, pp. 319–326, 2011.
- [4] Y. A. Fouad and C. Aanei, "Revisiting the hallmarks of cancer," *Am. J. Cancer Res.*, vol. 7, no. 5, pp. 1016–1036, 2017.
- [5] M. A. Tainsky, "Genomic and proteomic biomarkers for cancer: A multitude of opportunities," *Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer*, vol. 1796, no. 2, pp. 176–193, 2009.
- [6] D. C. Pérez-Ibave, C. H. Burciaga-Flores, and M. Á. Elizondo-Riojas, "Prostate-specific antigen (PSA) as a possible biomarker in non-prostatic cancer: A review," *Cancer Epidemiol.*, vol. 54, no. March, pp. 48–55, 2018.
- [7] N. Duraker, D. Can, and M. Parilti, "Measurement of serum total and free prostate-specific antigen in women with colorectal carcinoma," *Br. J. Cancer*, vol. 86, pp. 203–206, 2002.
- [8] H. L. Wang *et al.*, "Expression of prostate-specific membrane antigen in lung cancer cells and tumor neovasculature endothelial cells and its clinical significance," *PLoS One*, vol. 10, no. 5, pp. 1–8, 2015.
- [9] N. Zarghami, M. Levesque, M. D'Costa, K. Angelopoulou, and E. P. Diamandis, "Frequency of expression of prostate-specific antigen mRNA in lung tumors," *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 108, no. 2, pp. 184–190, 1997.

Capítulo 13. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

María Elena García Gutiérrez

Candidato para obtener el grado de
Especialista en Oncología Médica

Tesis: "DETERMINACIÓN DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (APE)
EN MUJERES CON CÁNCER COLORECTAL, ENDOMETRIO Y PULMÓN"

EDAD: 31 de años

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacida el 9 de abril de 1988 en Monterrey N.L., hija de María Elena Gutiérrez Rincón y Juan Manuel García Villarreal.

Educación:

- Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Especialidad en Medicina Interna en 2017.
- Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2011.